

**Humanpathologische und
tierexperimentelle Beobachtungen
nach Intoxikation mit einer
organischen Quecksilberverbindung („Fusariol“)**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Rolf Harzmann
aus Verden

1968



Referent: Privat-Dozent Dr. med. H. Schmidt
Korreferent: Professor Dr. med. E. Müller
Dekan: Professor Dr. med. dent. A. Kröncke

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Dezember 1968.

Humanpathologische und tierexperimentelle Beobachtungen nach Intoxikation mit einer organischen Quecksilberverbindung („Fusariol“)

H. SCHMIDT und R. HARZMANN *

Pathologisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. E. Müller)

Eingegangen am 29. November 1969

Observations from Autopsy of a Patient after Poisoning with an Organic Mercury Compound („Fusariol“) and from Animal Experiments

Summary. The authors on a case of poisoning through inhalation of an organic mercury compound (trade name „Fusariol“) used for treating seeds.

18 years after the poisoning the patient died and an autopsy was performed when the authors found the rarely commented-on situation of a selective atrophy of the visual cortex in both hemispheres and came to think about the toxic effect organic mercury compounds might have in this respect.

The authors in an animal experiment had the pathogenesis of poisoning by organic mercurial compounds investigated into. Acute, subacute and chronic states of poisoning were induced in rabbits injected varying doses of a solution of „Fusariol“, i.e. ethyl-mercury-acetone. Comparable lesions of the CNS could not be induced which may be due to a lesser sensitivity of the rabbit brain, yet in addition to the well-known typical alterations in the kidneys they found fatty degeneration and necroses of the heart muscle which up to the present time has hardly been recognized. The authors discuss why mercury would cause lesions in the CNS, the heart and the kidneys, but not in other organs. The authors assume that the organ-specific lesion is a function of the number of capillaries that particular organ has. Furthermore the strong cytotoxic effect of mercury on these organs may be due to their being rich in enzymes that may be inhibited by the SH-group-binding activity of mercury. For these reasons the CNS, the heart and the kidneys, and within these organs in particular the visual cortex, viz. the subendocardial region, viz. the proximal and distal convoluted tubules which all three have an abundant supply of capillaries and are especially rich in enzymes may be the sites of predilection for mercury-induced lesions. No evidence could be found for mercury-induced blood vessel spasms having lead to the described pathological alterations of the CNS.

Zusammenfassung. Es wird von einem Vergiftungsfall berichtet, der nach Einatmung von Stäuben des Organo-Hg-haltigen Saatbeizmittels „Fusariol“ eingetreten war. Der beim Tod 18 Jahre nach der Vergiftung erhobene, bisher selten beschriebene Befund einer elektiven Atrophie der Sehrinde beider Hemisphären war Ausgangspunkt von Überlegungen über den toxischen Wirkungsmechanismus organisch gebundenen Quecksilbers. Sie gaben Anlaß, durch Erzeugung feingeweblicher Organschäden im Tierexperiment nähere Einblicke in die

* D₂₉.

Pathogenese der Organo-Hg-Vergiftung zu erhalten. Als Versuchstiere dienten Kaninchen, die durch i. p. Injektionen von verschiedenen hohen Dosen des in Lösung gebrachten „Fusariol“-Wirkstoffes Äthyl-Hg-Aceton akut, subakut und chronisch vergiftet wurden. Hierdurch waren vergleichbare Schäden am ZNS — wohl infolge einer geringeren Empfindlichkeit des Kaninchengehirns — nicht zu erzeugen, statt dessen aber neben typischen Veränderungen an den Nieren bisher als Folge einer Intoxikation mit Organo-Hg kaum bekannt gewordene Herzmuskelschäden in Form von Verfettungen und Nekrosen. Es wird zu klären versucht, warum das Hg vor allem ZNS, Herz und Nieren, kaum aber andere Organe schädigt. Es wird vermutet, daß dies mit einer starken Hg-Konzentration in diesen Organen als Folge ihrer Capillardichte zusammenhängt. Darüber hinaus wird die starke cytotoxische Wirkung des Hg diesen Organen gegenüber darauf zurückgeführt, daß es sich bei diesen um enzymreiche Organe handelt, die durch die Eigenschaft des Hg, Enzyme durch Bindung an ihre SH-Gruppen in ihrer Aktivität zu hemmen, einer besonderen Gefährdung unterliegen. Aus diesem Grund dürften ZNS, Herz und Nieren und innerhalb dieser Organe vor allem die Sehrinde, die subendokardialen Bezirke sowie die Hauptstückepithelien, die alle hinsichtlich Capillardichte und Enzymreichtum deutlich exponiert sind, durch das Hg besonders schwer geschädigt werden. Die Vorstellung, daß durch Hg ausgelöste Gefäßspasmen zu den geschilderten pathologischen Veränderungen am ZNS führen könnten, ließ sich nicht stützen.

Im Gegensatz zur Vergiftung mit ionisiertem Quecksilber sind durch organisch gebundenes Hg verursachte Schäden erst seit der Verbreitung des Knallquecksilbers (ab 1830), des Dimethyl-Hg (Edwards, 1861) und ähnlicher Verbindungen beschrieben worden. Um die Jahrhundertwende stieg mit der Entwicklung von Organo-Hg-haltigen Diuretica und Salben, Desinfektions-, Insektenschutz-, Holzkonservierungs- und Saatbeizmitteln die Zahl solcher Vergiftungen sprunghaft an. In den meisten Fällen handelte es sich dabei um Erkrankungen des Personals der Saatbeizmittelindustrie.

Während die ersten Saatbeizmittel auf Hg-Basis („Uspulum“, „Germisan“ u. a.) wegen ihres relativ hohen Hg-Gehaltes noch stark toxische Substanzen darstellten, konnten durch die Entdeckung der besonders großen Fungizidität merkuriert Alkylverbindungen (Klages) der Hg-Gehalt und damit die Toxizität neuerer Präparate bei gleichbleibender Wirksamkeit erheblich verringert werden. So enthalten moderne Saatbeizmittel wie „Abavit“, „Fungicid“, „Fusariol“, „Fusatin“, „Segetan“ u. a. Hg nur noch zu 1,5—3%. Ihre große Wirksamkeit bei der Bekämpfung der durch Pilzbefall hervorgerufenen Getreidekrankheiten (Weizensteinbrand, Schneeschimmel, Streifenkrankheit und Haferflugbrand) beruht unter anderem auf ihrer Fähigkeit, langsam zu verdampfen und so auch versteckt sitzende Sporen zu erreichen (Gassner).

In den Herstellerbetrieben wird die Trockenbeize dem Saatgut als eine mit Pudern versetzte organische Hg-Verbindung beigemischt. Beim Abpacken des gebeizten Saatgutes und bei der Aussaat durch den Landwirt ist eine Saatbeizmittelverstäubung meist unvermeidbar.

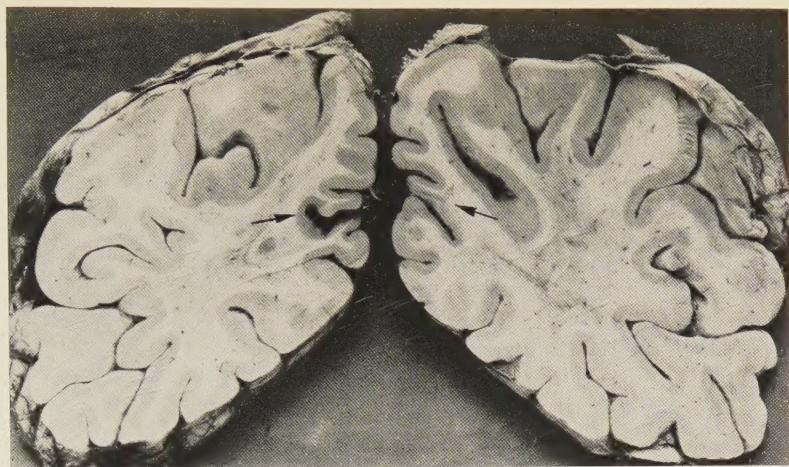


Abb. 1. Symmetrische Atrophie der Sehrinde beiderseits (Pfeile)

In diesen Arbeitsvorgängen eingesetzte Personen haben als besonders vergiftungsgefährdet zu gelten, wobei die Gefahr für Landwirte relativ gering ist, da diese die Aussaat des gebeizten Getreides bei ständiger Lüfterneuerung vornehmen. In Übereinstimmung damit handelt es sich bei den in der Literatur beschriebenen Vergiftungen zumeist um solche von Arbeitern, die mit dem Beizen oder Abpacken des Saatgutes beschäftigt waren. Neben den Symptomen einer Vergiftung mit ionisiertem Hg standen bei ihnen zentralnervöse Symptome im Vordergrund, wie Pelzigkeit und Parästhesien an Händen, Mund und Gaumen, Gang- und Sprachstörungen, Abnahme des Hörvermögens, konzentrische Einengung des Gesichtsfeldes, Verwirrheitszustände, Erethismus und psychische Labilität (Ahlmark; Baldi u. Mitarb.; Hill; Höök u. Mitarb.; Koelsch; Welter, u.a.). Hunter u. Mitarb., die 4 gewerbliche Dimethyl-Hg-Vergiftungen mit Ataxie, Dysarthrie und konzentrischer Gesichtsfeldeinengung als führenden Symptomen über einen Zeitraum von 15 Jahren beobachteten, fanden pathologisch-anatomisch in einem Fall neben einer symmetrischen Kleinhirnrindenatrophie vom Körnertyp eine hochgradige Occipitalrindenatrophie mit Prädilektion im Bereich der Fissura calcarina. Ähnliche Beobachtungen machten Hay u. Mitarb. sowie Okinaka u. Mitarb.; bei insgesamt 3 pathologisch-anatomisch untersuchten Fällen von Organo-Hg-Intoxikation ergab sich als Hauptbefund ein symmetrischer Ganglienzellschwund in der 2. und 3. Occipitalrindenschicht bei auffallend starker Schädigung der Sehrinde.

Unseres Wissens sind diese Autoren bis heute die einzigen, die mit den erwähnten Kleinhirnrinden- und Sehrindenatrophien ein morpho-



Abb. 2. Hochgradiger Nervenzellausfall vor allem in der 2. und 3. Sehrindenschicht (oben), der Sehrinde benachbarter Rindenabschnitt mit erhaltenen Nervenzellen zum Vergleich (unten). Kresylviolett färbung am Gefrierschnitt, Vergr. ca. $40\times$

logisches Substrat bei Organo-Hg-Vergiftungen mit zentralnervösen Ausfallserscheinungen vorlegen konnten. Das veranlaßt uns, nachfolgend über eine elektive symmetrische Sehrindenatrophie nach Vergiftung mit dem Saatbeizmittel „Fusariol“ zu berichten.

Kasuistik

1. Krankengeschichte und klinische Befunde

Der beim Tode im Jahre 1965 50 Jahre alte Arbeiter R. S. war Anfang 1947 in der Saatbeizmittelabteilung eines oberbayerischen Chemie-Werkes etwa 2 Monate lang beschäftigt. An seinem Arbeitsplatz, wo das gebeizte Getreide in Säcke abgefüllt wurde, war S. Stäuben der Universal trockenbeize „Fusariol“, die als wirksamen Bestandteil Äthyl-Hg-Aceton (Hg-Anteil 1,5%) enthält, ausgesetzt. Dabei soll S. die damals vorgeschriebene Schwammfiltermaske ständig getragen haben.

Etwa 2 Monate nach Arbeitsbeginn stellten sich die ersten Vergiftungserscheinungen ein: S. klagte über Zahnfleischschmerzen, Salivation, Appetitlosigkeit, Konzentrationsschwäche und heftige, von der Stirn zum Hinterkopf ziehende Schmerzen. Hinzu gesellten sich ein rapider Gewichtsverlust, eine Binde- und Hornhautentzündung beider Augen sowie Hyp- und Parästhesien der Finger 3—5 links und 4—5 rechts (mit späterer Ausdehnung auf ulnare Unterarmanteile), der Zunge und Lippen. Daneben bestanden Störungen von Sprache und Schrift. Der Blutdruck war normal, im Urin fanden sich Erythrocyten und Eiweiß. 4 Monate nach der Erstexposition trat zusätzlich eine immer weiter fortschreitende Verschlechterung des Sehvermögens auf. Diese schon sehr bald auf eine Organo-Hg-Vergiftung zurückgeführten Erscheinungen konnten auch durch drei stationäre Behandlungen (bis Anfang 1948) mit Thiosulfatinjektionen und anderen damals üblichen Maßnahmen kaum beeinflusst werden. Etwa 10 Monate nach der Vergiftung wurden durch wiederholte Untersuchungen eine beidseitige Conjunctivitis, eine konzentrische Gesichtsfeldeinengung beider Augen für Rot und Blau (bis auf 20%) bei rechtsseitiger homonymer Erweiterung für Weiß sowie beiderseits eine scharf begrenzte, temporal abgeblaßte Papille festgestellt. Außerdem bestand eine erhebliche Herabsetzung der Dunkeladaptation. Es wurde eine Schädigung der Sehstrahlung und der Sehrinde durch Einwirkung von „Fusariol“-Stauben mit einer Erwerbseinschränkung um 60—70% angenommen. Nachdem sich die Krankheitserscheinungen bis auf die weiterhin starke Einschränkung des Sehvermögens weitgehend zurückgebildet hatten, konnte S. im Dezember 1948 wieder eine leichte Arbeit in einem anderen Betrieb aufnehmen. 1965, 18 Jahre nach der Vergiftung, starb S. an einem Blasencarcinom. Die konzentrische Gesichtsfeldeinengung hatte sich bis zu seinem Tode nicht zurückgebildet.

2. Pathologisch-anatomischer und histologischer Hirnbefund

Bei der Sektion des formolfixierten Gehirns war die Sehrinde beider Hemisphären nahezu spiegelbildlich in ein gleichmäßig verschmälertes, dabei deutlich verhärtetes und leicht braungelblich verfärbtes Rindenband verwandelt (Abb. 1). Sehnerv, Chiasma optici, Corpus geniculatum laterale, Pulvinar thalami, das Ventrikelsystem, das Kleinhirn und der tiefe Hirnstamm boten makroskopisch keinen pathologischen Befund.

In der histologisch eingehend untersuchten Sehrinde beider Hemisphären zeigte sich ein starker, in der Intensität nicht ganz gleichmäßiger Ausfall an Ganglienzellen, von dem weitaus am stärksten die 2. und 3. Rindenschicht betroffen war; in den Schichten 4—6 ergab sich demgegenüber nur ein geringer, manchmal auch nur angedeuteter Nervenzellausfall (Abb. 2). Hinsichtlich der Ausdehnung der Ausfälle zeigte sich eine elektive Beschränkung auf die gesamte Sehrinde beider Seiten (Abb. 3). Die Makrogliazellen waren leicht vermehrt. Abbauerscheinungen und Gefäßveränderungen ließen sich nicht nachweisen. Im Markscheidenpräparat

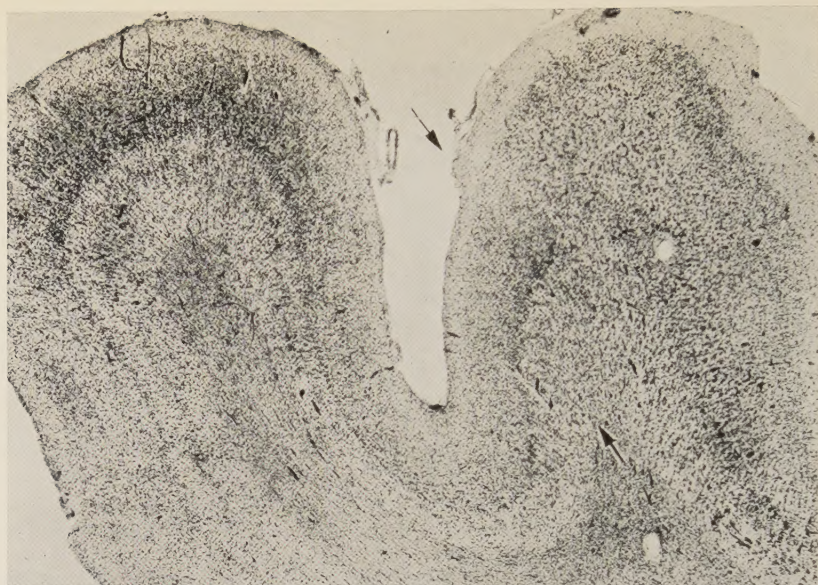


Abb. 3. Übersichtsaufnahme von der Sehrinde mit elektiver Beschränkung der Nervenzellausfälle auf die atrophische Sehrinde (in der linken Bildhälfte), Grenze zur intakten benachbarten Rinde durch Pfeile markiert. Kresylviolett färbung am Gefrierschnitt, Vergr. 17 $\times$

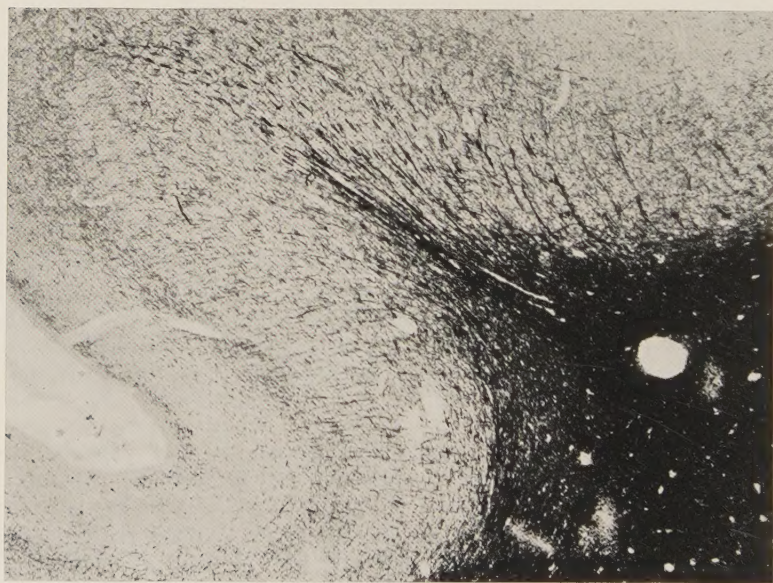


Abb. 4. Weitgehender Verlust der Markfaserung innerhalb der Sehrinde (linke Bildhälfte). Markscheidenfärbung am Gefrierschnitt nach Schröder, Vergr. ca. 30 $\times$

(Schröder) ergab sich eine deutliche Rarefizierung der Rindenfaserung in der 2. und 3. Schicht (Abb. 4). In allen anderen histologisch untersuchten Hirnabschnitten wurden krankhafte Veränderungen vermißt.

Diskussion

Wegen des eindeutigen zeitlichen Zusammenhanges zwischen Organo-Hg-Exposition und Ausbildung der typischen Symptomatik ist nicht daran zu zweifeln, daß das Krankheitsbild durch eine Vergiftung mit „Fusariol“ verursacht war. Insbesondere die Parästhesien, die Sprach- und Schriftstörungen sowie die während des 15jährigen Verlaufes im Gegensatz zu diesen Symptomen nicht mehr rückbildungsfähige Gesichtsfeldeinschränkung entsprechen den bei gesicherten Organo-Hg-Vergiftungen gemachten Beobachtungen. Lediglich die sonst oft vorkommenden Ataxien fehlten. Dementsprechend war neben der beidseitigen Sehrindenatrophie als dem morphologischen Korrelat zu der zeitlebens vorhandenen Gesichtsfeldeinschränkung eine Kleinhirnrindenatrophie, wie sie in den Fällen von Hunter u. Mitarb. vorlag, histopathologisch auch nicht nachweisbar.

Neben diesen durch Organo-Hg verursachten Schäden lagen in Gingivitis, Salivation, pathologischen Urinbefunden und Gewichtsabnahme Befunde vor, die seit langem als Folgen einer Vergiftung mit anorganisch gebundenem Hg bekannt sind. Dieses Nebeneinander zweier verschiedener Vergiftungsbilder beruht nach allgemeiner Ansicht auf einer Zweiphasenwirkung des organischen Hg-Moleküls. Nach Applikation der zunächst wirksamen organischen Verbindung wird aus dieser immer mehr ionisiertes Hg freigesetzt, das dann die dafür typischen Schäden hervorruft (Welter).

Über den Intoxikationsmodus bei Einatmung staubförmiger Organo-Hg-haltiger Verbindungen gehen die Vorstellungen dahin, daß der Staub zunächst in die Bronchien und Bronchiolen gelangt und von dort teilweise wieder hinausgeflimmert wird, wobei ein direkter Übergang ins Blutgefäßsystem nicht stattfindet, da die Teilchengröße des Äthyl-Hg-Moleküls von $1540\ \mu$ (Hagen, Koelsch) das nicht gestattet. Vielmehr bleiben diese relativ großen Partikel an den Wänden von Bronchien und Bronchiolen haften und werden von hier aus langsam resorbiert. Daraus ergibt sich ein Depoteffekt, der die Tatsache, daß bei Äthyl-Hg-Vergiftungen überwiegend chronische Erkrankungen mit schleichtender Verschlechterung auftreten, verständlich macht. Das nach der Resorption auf dem Blutweg transportierte Hg wird dann in Abhängigkeit von lokalen Durchblutungsgrößen im Organismus verteilt (H. Bauer), wobei Organe mit besonders hoher Blutdurchflutung wie Leber, Herz, Niere und Gehirn am stärksten mit Hg belastet werden. Die dabei im Vordergrund stehenden Schäden am ZNS beruhen auf der Bindung des

Hg an Kohlenwasserstoffe, die dem Molekül lipophile Eigenschaften verleihen und es damit in die Lage versetzen, die Bluthirnschranke zu passieren und auf das ZNS direkt einzuwirken. Den Nachweis für diesen Verteilungsmechanismus lieferten Friberg u. Mitarb., die nach experimentellen Vergiftungen mit Methyl-Hg-Präparaten im ZNS eine 10mal höhere Hg-Konzentration als nach Verabreichung von Sublimat fanden.

Noch ungeklärt ist jedoch die Frage nach den Ursachen der — wie es die wenigen anatomisch untersuchten Fälle von Organo-Hg-Vergiftungen zweifellos ausweisen — unterschiedlichen Vulnerabilität des ZNS mit bevorzugter Schädigung der Kleinhirnrinde und der Sehrinde (in unserem Fall elektiv der Sehrinde).

Diese regional verschiedene Empfindlichkeit gegenüber Hg könnte damit erklärt werden, daß die Hg-Konzentration dort am größten ist, wo eine besonders hohe Gewebsdurchblutung vorliegt (H. Bauer). Das aber trifft nach Pfeiffers Untersuchungen über die Angioarchitektur des ZNS in auffälliger Weise für die Sehrinde zu (innerhalb dieser besonders für die Ganglienzellschichten 2, 3 und 5), die erheblich stärker als umgebende Rindenfelder vascularisiert ist und somit ihre bevorzugte Schädigung bei Vergiftungen mit Organo-Hg-Substanzen durch hohe lokale Hg-Konzentrationen zu erklären vermag. Da neben der Zahl der Ganglienzellen vor allem Art und Größe des Energieumsatzes die Capillardichte eines Areales bestimmen, kann andererseits von der Capillardichte der Sehrinde auf deren große Stoffwechselleistung und von dieser auf einen besonderen Enzymreichtum geschlossen werden. Wahrscheinlich ist es dieser, der die starke Empfindlichkeit der Sehrinde gegenüber Hg ausmacht. Nach neuerer Ansicht (Cafrung u. Mitarb., Timm u. Mitarb., Wirth u. Mitarb., Kosmider) beruhen nämlich die durch Hg gesetzten Gewebsschädigungen auf der Verbindung von diesem mit SH-haltigen Gruppen zu HgS, wodurch wichtige energieliefernde Enzymsysteme blockiert werden. Zu diesen Fermenten gehört auch die Succinodehydrogenase, durch deren Blockierung der Zitronensäurecyclus und damit der Zellstoffwechsel empfindlich gestört werden.

Neben dieser Vorstellung von der Pathogenese der Organo-Hg-Vergiftung besteht eine ältere Theorie, die besagt, daß Hg über vasomotorische Störungen zu Gewebsschädigungen führt. Während Moeschlin — neben Enzymhemmung — eine vasculäre Sensibilisierung annimmt, vermuten Ricker u. a. den Hauptangriffsort des Hg im Arteriolen-Capillargebiet. Dort soll es über Spasmen und toxische Gefäßschädigung zu einer Mangel durchblutung des nachgeschalteten Gewebes und dadurch bedingtem Parenchymuntergang kommen. Nach unseren Befunden ist diese These nicht zu stützen, da für eine vasculär bedingte Schädigung kennzeichnende Veränderungen fehlten.

Um experimentell Aufschlüsse über die Pathogenese der Organo-Hg-Vergiftung zu erhalten, injizierten wir 13 Kaninchen annähernd gleichen Alters und Gewichtes das in der „Fusariol“-Tockenbeize wirksame Äthyl-Hg-Aceton in wässriger, glukosehaltiger Lösung in die Bauchhöhle. Abweichend vom Fall S. wurde dieser einfach zu praktizierende Vergiftungsmodus gewählt, weil nach Okinaka, Koelsch u.a. die Resorptionsgeschwindigkeiten und die histologischen Veränderungen sowohl nach i.p. Applikation als auch nach Inhalation des Giftes die gleichen sind. 4 Kaninchen wurden durch einmalige Applikation hoher Äthyl-Hg-Aceton-Dosen von 50, 100 und 160 mg, die z.T. erheblich über der in Vorversuchen ermittelten LD von 20 mg/kg lagen, vergiftet: sie überlebten die Vergiftung 4—10 Std. Eine zweite Gruppe von 9 Tieren wurde mit wesentlich niedrigeren Giftmengen behandelt: in täglicher Applikation kamen Einzeldosen zwischen 3 und 24 mg zur Anwendung, wobei sich während der 6—53 Tage betragenden Überlebenszeit Gesamtdosen von 80—160 mg ergaben.

Bei allen Tieren entwickelten sich in verschiedener Zeit nach der Hg-Verabreichung Agitiertheit, Tremor, Krämpfe und Koordinationsstörungen, also Verhaltensveränderungen, die nach allgemeiner Ansicht (Koelsch, Borbély, u.a.) für Vergiftungen mit organischen Hg-Verbindungen typisch sind und als Symptome einer Hirnparenchymschädigung zu der Annahme verleiten, es handele sich hierbei um Folgezustände einer direkten Einwirkung des Hg auf zentralnervöse Strukturen.

Entgegen den Erwartungen wurden bei der histologischen Untersuchung des Gehirns entsprechende Befunde vermißt, wie überhaupt am Gehirn krankhafte Veränderungen nicht festzustellen waren. Da sich bei allen Tieren durch Hg verursachte schwere Nierenschäden ergaben, ist zu vermuten, daß eine daraus resultierende Urämie für die von den Tieren gebotene zentralnervöse Symptomatik verantwortlich war. Ein solcher Schluß wird auch durch Beobachtungen von Wilkening u. Mitarb. nahegelegt, die bei 3 durch „Abavit“-Saatbeize vergifteten Personen mit Tremor, Krämpfen und Erethismus erhebliche Rest-N-Erhöhlungen feststellten.

Das Ausbleiben zentralnervöser Schäden erklären wir uns durch eine im Vergleich mit dem menschlichen Gehirn geringere Organo-Hg-Empfindlichkeit des weniger ausdifferenzierten und capillarisierten Kaninchengehirns. Es ist dies um so wahrscheinlicher, als nach Berichten über ähnliche Tierexperimente (Hunter u.a.) cerebral höher differenzierte Tiere wie Hunde und Katzen, insbesondere aber Affen, als Versuchstiere wesentlich geeigneter zu sein scheinen.

Die genannten Nierenparenchymschäden — Verfettungen und Nekrosen vor allem der Hauptstückepithelien — entsprechen in Art und Lokalisation denen, die bei der sogenannten „Sublimatniere“ gefunden

werden. Sie dürften demnach auf eine Vergiftung mit ionisiertem Hg zurückzuführen sein, das sekundär durch Abbauvorgänge aus dem verabreichten organischen Molekül freigesetzt wird (Zweiphasenwirkung, s.o.). Gleichlautende Befunde erhoben Friberg u. Mitarb., die nach experimentellen Hg-Vergiftungen hohe Hg-Konzentrationen im proximalen Teil der Tubuli contorti und im weiten Teil der Henleschen Schleifen feststellten. Die Erklärung dafür liegt in der bekannt starken Affinität des Hg zu den Gewebsenzymen, die in den Hauptstückepithelien in besonders großer Zahl vorkommen. Infolge der — wahrscheinlich reversiblen — Verbindung zwischen Enzym-SH und Hg zu HgS werden die Enzymaktivitäten gehemmt und damit Energieversorgung und Funktion dieser Zellen gestört. Die Höhe der lokalen Hg-Konzentration entscheidet dann darüber, ob reversible (Verfettungen) oder irreversible Schäden (Nekrosen) an diesen Zellen auftreten.

Neben diesen allgemein bekannten Nierenveränderungen ergaben sich zu unserer Überraschung bei allen Tieren noch schwere Herzmuskelschäden, deren Verifizierung wir, da ihnen vergleichbare tierexperimentelle oder humanpathologische Befunde unseres Wissens — mit einer Ausnahme — bislang nicht bekannt geworden sind, als das Hauptergebnis unserer Versuche ansehen.

In gleicher Abhängigkeit von Versuchsdauer, Tiergewicht und Hg-Dosis offenbarten sie sich als Schäden, die von disseminierten über fleckförmige Verfettungen bis zu ausgedehnten infarktähnlichen Nekrosen reichten. Dabei waren Intensität und Ausdehnung im linken und rechten Ventrikel gleich. Die Nekrosen befanden sich in z.T. lebhafter mesenchymaler Organisation und bevorzugten, wie auch die Verfettungen, vor allem die subendocardialen Bezirke (Abb. 5).

Angaben über Alterationen des Herzmuskels bei Organo-Hg-Vergiftung fanden wir allein bei Welter: er sah bei einem Mann, der einer chronischen Vergiftung mit „Fusariol“-Stauben erlegen war, eine trübe Schwellung und Verfettung von Herzmuskelfasern. Mehrfach wurde demgegenüber schon auf klinische Erscheinungen von seiten des Herzens bei Organo-Hg-Vergifteten aufmerksam gemacht, wobei über auriculäre und ventriculäre Extrasystolien, Vorhofflimmern mit absoluter Arrhythmie, Überleitungsstörungen und Kammerflimmern berichtet wurde (Müller u. Mitarb.; Cafrung u. Mitarb.; Kähler; Laschtschenko). Flacke u. Mitarb. bestätigten diese Beobachtungen elektrokardiographisch an mit Hg-Diuretica behandelten Tieren.

Als Ursache der so auffallend schweren Myokardschädigung wird man neben der durch die lipophilen Eigenschaften organischer Hg-Verbindungen gegebenen Affinität des Hg zum Myokard vor allem die aus der starken lokalen Durchblutung resultierende hohe Hg-Konzentration im Myokard anzusehen haben. Ihre Höhe dürfte Grad und

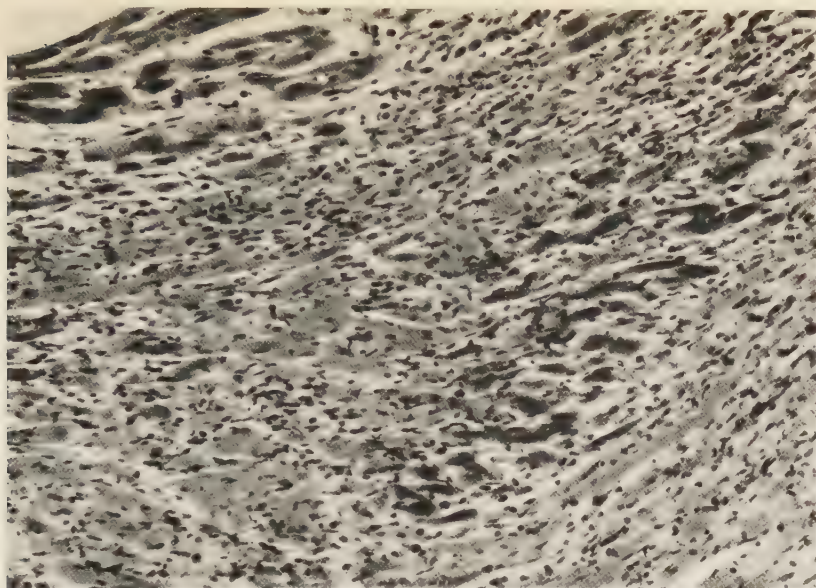


Abb. 5. Herdförmige, infarktartige Myokardnekrose in lebhafter mesenchymaler Organisation nach Verabreichung von 144 mg Äthyl-Hg-Aceton innerhalb von 42 Tagen. HE-Färbung am Paraffinschnitt, Vergr. ca. 160×

Ausdehnung der Myokardschädigung bei unseren Versuchstieren wesentlich bestimmt haben; darauf weist die Tatsache hin, daß die Myokardschädigung um so schwerer vorgefunden wurde, je längere Zeit die Versuchsdauer betrug. Die zellschädigende Wirkung des Hg wird dabei wiederum in seiner Fähigkeit zu suchen sein, SH-Gruppen-haltige Enzyme in ihrer Aktivität zu hemmen. In erster Linie scheint davon am Herzen die Succinodehydrogenase betroffen zu sein, deren Blockierung eine erhebliche Beeinträchtigung der Funktion des Herzmuskels bedeutet (Moeschlin; Kähler). Aus all dem erklärt sich, warum sub-endocardiale Bezirke, die bekanntlich den größten Stoffwechsel am Herzen zu bewältigen haben, bei unseren Tieren am schwersten geschädigt waren.

Zur Frage, ob die Herzmuskelschäden durch metallisches oder organisch gebundenes Hg (hier: Äthyl-Hg-Aceton) verursacht worden sind, weisen die Befunde bei den akut vergifteten Tieren unserer Versuchsreihe auf eine primäre Schädigung des Myokards durch Äthyl-Hg-Aceton hin. Nur so läßt sich erklären, daß bei diesen wenige Stunden nach der Vergiftung gestorbenen Tieren schon schwere Blutstauungen in Lungen, Leber und Nieren sowie weit dilatierte Herzkammern als Zeichen einer schweren Funktionsstörung des Herzmuskels nachweisbar

waren. Zu einem solch frühen Zeitpunkt kann ein Abbau des organischen Moleküls noch nicht stattgefunden haben, so daß nur dieses wirksam werden konnte.

Literatur

- Ahlborg, G., Ahlmark, A.: Den kliniska bilden vit förgiftning med Alkylquecksilberföreningar samt expositionsrisiker. Nord. Med. **41**, 503 (1949).
- Ahlmark, A.: Poisoning by methyl mercuric compounds. Brit. J. industr. Med. **5**, 117 (1948).
- Baldi, G., Marengi, B., Picollo, A.: Alterazioni oculari nel mercurialismo cronico. Med. d. Lavoro **45**, 214—224 (1954).
- Bauer, H.: Neuere Vorstellungen über die Bluthirnschrankenfunktion und deren Bedeutung für die Pathogenese beruflicher Vergiftungen. Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **19**, 482—506 (1962).
- Borbély, F.: Die Quecksilbervergiftung. Schweiz. Z. Unfallmed. **53** (1960).
- Cafrung, E. J., Farah, A., Di Stefano, H. S.: Effects of the mercurial diuretic mersalyl on protein-bound sulphhydryl-groups in the cytoplasm of rat kidney cells. J. Pharmacol. exp. Ther. **115**, 390 (1955).
- Edwards, G.: Two cases of poisoning bei mercuric methyle. St Bart. Hosp. Rep. I/II (1866).
- Flacke, W., Petrides, P., Schild, W.: Klinisch-experimenteller Beitrag zur Frage der cardiotoxischen Wirkung der Hg-Diuretica. Med. Klin. **49**, 1324 (1954).
- Friberg, L., Odeblad, E., Forssmann, S.: Distribution of two mercury compounds in rabbits after a single subcutaneous injection. Arch. industr. Hlth **16**, 163—168 (1957).
- Gassner, G.: Über die Gaswirkungen quecksilberhaltiger Beizmittel. Nachrichtenbl. dtsh. Pflanzenschutzdienstes **3**, 113 (1951).
- Hagen, U.: Toxicologie organischer Quecksilberverbindungen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmak. **224**, 193—205 (1955).
- Hay, W. J., Rickards, A. G., McMenemy, W. H., Cumings, J. N.: Organic mercurial encephalopathie. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., N. S. **26**, 199—202 (1963).
- Hill, W. H.: A report on two deaths from exposure to the fumes of diethyl mercury. J. industr. Hyg. **22**, 197 (1940).
- Höök, O., Lundgreen, K. D.: Vergiftung mit Alkyl-Quecksilber. Acta med. scand. **150**, 131 (1954).
- Hunter, D., Bomford, R. R., Russel, D. S.: Poisoning by methyl-mercuric compounds. Industr. J. Med. **9**, 193 (1940).
- Russel, D. S.: Focal cerebral and cerebellar atrophy in a human subject due to organic mercury compounds. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. **17**, 235 (1954).
- Kähler, H. J.: Zur Frage der cardiotoxischen Wirkung des Quecksilbers, insbesondere des Saatbeizmittels „Ceresan“ (Begutachtung). Zbl. Arbeitsmed. **10**, 25—31 (1960).
- Klages, A.: Bekämpfung der Getreidekrankheiten durch chemische Mittel. Z. angew. Chem. **41** (1943).
- Koelsch, F.: Vergiftungen durch organische Quecksilberverbindungen. Estratto dal volume Atti del convegno Internazionale Milano Giugo 1950.
- Kósmider, St.: Untersuchungen über den toxischen Wirkungsmechanismus des metallischen Quecksilbers. Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **22**, 236—245 (1966).

- Laschtschenko, N. S.: Die Dynamik der toxischen Veränderungen am Herzkreislaufsystem bei chronischer Intoxikation durch organische Hg-Verbindungen. [Jugosl.] Gig. Tr. prof. Zabol. **5**, 23 (1961).
- Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen, 4. Aufl., S. 110—111. Stuttgart: Thieme 1964.
- Müller, R., Schild, W.: Zur Frage der cardiotoxischen Wirkung von Quecksilberverbindungen. Med. Welt **1955**, 1747.
- Okinaka, S., Yoshihaka, M., Mozai, T., Mizumo, Y., Terao, T., Watanabe, H., Ogihara, K., Hirai, S., Yoshino, Y.: Encephalomyelopathy due to an organic mercuric compound. Neurology (Minneapolis) **14**, 69—76 (1964).
- Pfeiffer, R. A.: Zit. nach Lindenberg, R. (Baltimore USA) im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. XIII/1b, S. 1108—1109. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
- Ricker, G.: Spezial- und Allgemeinpathologisches über den Angriffsort und die Wirkungsweise des Hg-Sublimates und des Arsenobenzols (Salvarsan). Allgemeinpath. Schr. **6**, 70—97 (1947).
- Timm, F., Naundorf, Ch., Kraft, M.: Zur Histochemie und Genese der chronischen Quecksilbervergiftung. Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **22**, 236—245 (1966).
- Vesterberg, R.: Microdetermination of mercury in biological material. Microchim. Acta **36/37**, 967 (1951).
- Welter, A.: Vergiftungen durch organische Quecksilberverbindungen. Diss. München (1949).
- Wilkening, H., Litzener, St.: Über Erkrankungen insbesondere der Niere durch Alkylquecksilberverbindungen. Dtsch. med. Wschr. **1952**, 432.
- Wirth, W., Hecht, G., Glockshuber, Chr.: Toxicologie-Fibel. Stuttgart: Thieme 1967.

Prof. Dr. H. Schmidt
Dr. Rolf Harzmann
Pathologisches Institut
der Universität Erlangen-Nürnberg
D-8520 Erlangen

Lebenslauf

Am 1. 6. 1943 wurde ich als drittes von vier Kindern des damaligen Staatsanwaltes Willi Harzmann und seiner Ehefrau Ilse, geb. Ritter, in Lauban/Schlesien geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Hameln und Verden wurde ich 1952 Schüler im Domgymnasium Verden, wo ich nach Absolvierung des humanistischen Zweiges im Februar 1962 das Abitur bestand.

Im Sommersemester 1962 begann ich das Medizinstudium an der Universität Erlangen-Nürnberg. Hier legte ich im Februar 1963 die naturwissenschaftliche und im Oktober 1964 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach je einem Semester in Hamburg und Wien studierte ich während der letzten vier klinischen Semester wieder in Erlangen, wo ich am 31. Januar 1968 das medizinische Staatsexamen bestand.

Seit dem 15. März 1968 bin ich im Stiftungs Krankenhaus Nördlingen als Medizinalassistent tätig.

